KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

DULOXX® 60 mg gastro-rezistan sert kapsül

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her gastro-rezistan sert kapsül 60 mg duloksetine eşdeğer 67,40 mg duloksetin hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:
Şeker pelleti 132,61 mg
Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Gastro-rezistan sert kapsül (enterik kaplı mikropelletler içerir).
DULOXX® 60 mg gastro-rezistan sert kapsül opak mavi renkli kapak, opak yeşil renkli gövde, No.1 sert jelatin kapsüller içerisinde krem beyaz ya da beyazımsı küresel pelletler içerir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

DULOXX®, 18 yaş ve üzeri yetişkinlerde, majör depresif bozukluk (MDB), genel anksiyete bozukluğu (GAB), diyabetik periferal nöropatik ağrı (DPNA), fibromiyalji (FM), kronik kas iskelet ağrısı (KA), kronik bel ağrısı ve osteoartrite bağlı kronik ağrısı olan hastaların tedavisinde endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Yetişkinler
Majör Depresif Bozukluk (MDB):
Başlangıç ve önerilen idame dozu öğünleri dikkate almaksızın günde 60 mg'dır. Günde tek doz 60 mg'ın üzerindeki maksimum günde 120 mg'a kadar doz klinik çalışmalarda güvenlilik açısından değerlendirilmiştir. Ancak başlangıçta önerilen doza cevap vermeyen hastaların doz artırımından yararlanacağına dair klinik kanıt bulunmamaktadır.

Terapötik cevap tedavinin 2-4 haftasında görülmektedir. Antidepresif cevabın konsolidasyonundan sonra relapsın önlenmesi için tedaviye birkaç ay devam edilmesi önerilir. Duloksetine cevap veren ve majör depresyonun tekrarlanan epizod geçmişi olan hastalarda günde 60-120 mg dozda uzun süreli tedavi düşünülmelidir.

Genel Anksiyete Bozukluğu (GAB):
Genel anksiyete bozukluğu olan hastalarda öğünleri dikkate almaksızın önerilen başlangıç dozu günde tek doz 30 mg'dır. Yetersiz cevap alan hastalarda doz, çoğu hastada idame dozu olan 60 mg'a çıkarılmalıdır.
Eşlik eden majör depresif bozukluğu olan hastalarda başlangıç ve idame dozu günde tek doz 60 mg'dır (Yukarıdaki doz önerisine de bakınız).

Klinik çalışmalarda güvenlilik perspektifi açısından değerlendirildiğinde günde 120 mg'a kadar olan dozların etkili olduğu gösterilmiş ve klinik araştırmalarda güvenlilik perspektifi açısından değerlendirilmiştir. 60 mg'a yetersiz cevap veren hastalarda dozun 90 mg'a veya 120 mg'a yükseltilmesi düşünülmelidir. Doz artırımı klinik cevaba ve tolerabiliteye bağlı olmalıdır. Cevabın konsolidasyonundan sonra, relapsın önlenmesi için tedaviye birkaç ay devam edilmesi önerilir.

Diyabetik Periferal Nöropatik Ağrı (DPNA):
Başlangıç ve önerilen idame dozu öğünleri dikkate almaksızın 60 mg'dır. Günde tek doz 60 mg'ın üzerindeki maksimum günde 120 mg'a kadar doz, hatta bölünmüş dozlar klinik çalışmalarda güvenlilik açısından değerlendirilmiştir. Duloksetinin plazma konsantrasyonu geniş bireysel değişkenlik gösterir (bkz. Bölüm 5.2). Bu nedenle 60 mg'a yetersiz cevap veren hastalar daha yüksek dozlardan yarar görebilirler.

Tedaviye yanıt 2 ay sonra değerlendirilmelidir. Yetersiz başlangıç yanıtı olan hastalarda bu süreden sonra ilave yanıt beklenmez. Terapötik yanıt düzenli olarak değerlendirilmelidir (en azından her 3 ayda bir) (bkz. Bölüm 5.1).

Fibromiyalji (FM)
DULOXX®'un önerilen dozu günde tek doz 60 mg'dır. Tedavide günde tek doz 60 mg'a çıkılmadan önce, ilaca uyum sağlamak için tedaviye bir hafta boyunca günde tek doz 30 mg ile başlanabilir. Günde bir kez 60 mg'ın üzerindeki dozların hatta 60 mg'lık doza yanıt alınamaması durumunda olan hastalara bile ek yarar sağladığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Yüksek dozlar ayrıca yüksek oranda advers reaksiyonlarla ilişkilidir.

Fibromiyalji kronik bir durum olarak kabul edilmiştir. DULOXX®'un fibromiyalji idame tedavisindeki etkliliği üç aya kadar olan sürede plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir.
DULOXX®'un daha uzun süreli çalışmalarda etkililiği araştırılmamıştır. Ancak devam eden tedaviler bireysel hasta yanıtına dayandırılmalıdır.

Kronik kas iskelet ağrısı (KA)
DULOXX®'un önerilen dozu günde tek doz 60 mg'dır. Tedavide günde tek doz 60 mg'a çıkılmadan önce, ilaca uyum sağlamak için tedaviye bir hafta boyunca günde tek doz 30 mg ile başlanabilir. Günde bir kez 60 mg'ın üzerindeki dozların hatta 60 mg'lık doza yanıt alınamaması durumunda olan hastalara bile ek yarar sağladığına dair bir kanıt bulunmamaktadır. Yüksek dozlar ayrıca yüksek oranda advers reaksiyonlarla ilişkilidir.

DULOXX®'un 13 haftanın ötesindeki etkililiği plasebo kontrollü çalışmalarda gösterilmemiştir.

Uygulama şekli
DULOXX® bütün olarak yutulmalı ve çiğnenmemeli veya ezilmemeli, içeriği yiyecekler üzerine serpilmemeli veya sıvılarla karıştırılmamalıdır. Tüm bunlar enterik (bağırsakta çözünen) kaplamayı etkileyebilir. DULOXX® öğünleri dikkate almaksızın kullanılabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek / Karaciğer yetmezliği
Hafif ve orta derecede böbrek yetmezliği (kreatinin klerensi 30-80 ml/dak) olan hastalarda doz ayarlaması gerekmez. DULOXX® ciddi böbrek yetmezliği bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (kreatinin klerensi < 30mL/dakika; bkz. Bölüm 4.3).

DULOXX® herhangi bir karaciğer yetmezliği ile sonuçlanan karaciğer hastalığı bulunan hastalarda kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3 ve 5.2).

Pediyatrik Popülasyon
Duloksetin güvenlilik ve etkililiğe ait yetersiz veri nedeniyle çocuklar ve 18 yaş altındaki ergenlerde kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4, 4.8, 5.1).

Duloksetinin 7 ila 17 yaşları arasındaki pediyatrik hastalardaki genel anksiyete bozukluğunun tedavisi için güvenlilik ve etkililiği belirlenmemiştir. Mevcut veri Bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2'de tanımlanmaktadır.

Duloksetinin diyabetik periferal nöropatik ağrı tedavisi için güvenlilik ve etkililiği çalışılmamıştır. Mevcut veri bulunmamaktadır.

Geriyatrik Popülasyon
Yaşlı hastalar için yaşa bakarak bir doz ayarlaması önerilmemektedir. Tüm ilaçlarla olduğu gibi, veri sınırlı olduğu için özellikle majör depresif bozuklukta veya genel anksiyete bozukluğunda DULOXX® günde 120 mg ile yaşlıları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 5.2). Dozu yaşlı hastalarda kişiye göre ayarlarken, dozu artırırken özel dikkat gösterilmelidir.

Tedavinin kesilmesi
Tedavi aniden kesilmemelidir. DULOXX® ile tedaviye son verilirken yoksunluk reaksiyonlarının riskini azaltmak için doz tedricen en az 1-2 hafta içinde azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8). Dozun azaltılması veya tedavinin kesilmesi sonrasında tolere edilemeyecek semptomlar ortaya çıkacak olursa, daha önce önerilen doza geri dönülmesi düşünülebilir. Bunun ardından hekim dozu daha yavaş bir hızda düşürmeye devam edebilir.

DULOXX®'tan monoamin oksidaz inhibitörüne geçiş ya da monoamin oksidaz inhibitöründen DULOXX®'a geçiş
MAOİ tedavisi kesildikten sonra DULOXX® tedavisine başlamak için en az 14 gün beklenmelidir. Ayrıca, DULOXX® tedavisi kesildikten sonra MAOİ tedavisine başlamak için en az 5 günlük süre geçmesine izin verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.4).

4.3. Kontrendikasyonlar
Aşırı duyarlılık: DULOXX®, duloksetine veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı bilinen aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

Monoamin oksidaz inhibitörleri: Selektif olmayan geri dönüşümsüz monoamin oksidaz inhibitörü (MAOİ) kullanan hastalarda eşzamanlı duloksetin kullanımı serotonerjik ilaçlarla ciddi, bazen ölümcül ilaç etkileşmeleri nedeniyle kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer hastalığı sonucu karaciğer yetmezliği: DULOXX®, karaciğer hastalığı sonucu karaciğer yetmezliği olan hastalarda kontrendikedir (bkz. Bölüm 5.2).

Fluvoksamin, siprofloksasin veya enoksasin: DULOXX® ile fluvoksamin, siprofloksasin veya enoksasin (örn. Potent CYP1A2 inhibitörleri)'nin kombine kullanımı duloksetinin plazma konsantrasyonlarını artırdığı için birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Kontrol edilemeyen hipertansiyon: Hipertansif kriz oluşturması nedeniyle kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda DULOXX® ile başlangıç tedavisi kontrendikedir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.8).

Ciddi böbrek yetmezliği: Ciddi böbrek yetmezliği olanlarda (kreatinin klerensi < 30 ml/dk) kullanılmamalıdır.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri Uyarılar:
Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarda ilaç dozunun artırılma,/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edicilerce yakinen izlenmesi gereklidir.

Mani ve nöbetler
DULOXX® mani veya bipolar bozukluk teşhisi ve/veya nöbet geçmişi olan hastalarda dikkatle kullanılmalıdır.

Midriyazis:
Duloksetinle ilişkili olarak midriyazis rapor edilmiştir. O nedenle artan inoküler basıncı olan ya da risk altındaki akut dar açılı glokom hastalarına DULOXX® reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Kan basıncı ve kalp atım hızı
Duloksetin bazı hastalarda kan basıncında artış ve klinik olarak anlamlı hipertansiyonla ilişkilidir. Bu duloksetinin noradrenerjik etkisi nedeniyle olabilir. Duloksetinle hipertansif kriz vakaları özellikle daha önce hipertansiyonu olan hastalarda rapor edilmiştir. Bu nedenle, özellikle tedavinin ilk ayında bilinen hipertansiyonu ve/veya diğer kardiyak hastalığı olan hastalarda kan basıncının izlenmesi önerilir. Duloksetin artan kalp hızı veya kan basıncında artışla durumu kötüleşebilecek hastalarda dikkatle kullanılmalıdır. Duloksetin metabolizmasını bozan tıbbi ürünler kullanılırken de dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.5). Duloksetin alırken kan basıncında sürekli artış gören hastalarda doz azaltımı ya da kademeli olarak ilacın bırakılması düşünülmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Kontrol edilemeyen hipertansiyonu olan hastalarda duloksetin başlatılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Böbrek yetmezliği
Hemodiyaliz sırasında ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda duloksetinin plazma konsantrasyonlarında (kreatinin klerens <30 ml/dak) artış meydana gelir. Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar için Bölüm 4.3'e, hafif veya orta şiddette böbrek yetmezliği olan hastalara ait bilgiler için ise Bölüm 4.2'ye bakınız.

Serotonin Sendromu:
Diğer serotonerjik ajanlarla birlikte olduğu gibi, özellikle diğer serotonerjik ajanlarla (SSRI'lar, SNRI trisiklik antidepresanlar ya da triptanlar dahil), MAOİ'leri gibi serotonin metabolizmasını bozan ajanlarla ya da antipsikotikler veya serotonerjik nörotransmitter sistemlere etki edebilen diğer dopamin antagonistleri ile birlikte duloksetin tedavisiyle hayatı tehdit edici potansiyeli olabilen serotonin sendromu meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.3 ve 4.5).

Serotonin sendromu semptomları mental durum değişikliklerini (örn. ajitasyon, halusinasyonlar, koma), otonomik instabiliteyi (örn. taşikardi, düzensiz kan basıncı, hipertermi), nöromusküler anormalliklari (hiperrefleksi, inkoordinasyon) ve/veya gastrointestinal semptomları (örn. bulantı, kusma, diyare) içerebilir.

Eğer serotonerjik ve/veya dopaminerjik nörotransmitter sisteme klinik etkisi kanıtlanmış diğer serotonerjik ajanlar ile birlikte eş zamanlı duloksetin tedavisi yapılıyorsa, özellikle tedavi başlangıcı ve doz artışları süresince hastanın dikkatli takibi önerilir.

Sarı kantaron
DULOXX®'un sarı kantaron (St. John's wort (Hypericum perforatum)) içeren bitkisel preparatlarla birlikte kullanımında advers reaksiyonlar daha sık görülebilir.

İntihar
Majör depresif bozukluk ve genel anksiyete bozukluğu: Depresyon; intihar düşüncesinde artış, kendine zarar verme ve intiharda (intiharla ilişkili olaylar) artışla ilişkilidir. Bu risk anlamlı remisyon oluncaya kadar sürmektedir. Tedavinin ilk birkaç haftası veya daha fazla bir sürede gelişme olmazsa hastalar bu gelişme oluncaya kadar yakından izlenmelidir. Genelde klinik deneyime göre intihar riski iyileşmenin ilk evrelerinde artabilir.

DULOXX®'un reçete edildiği diğer psikiyatrik durumlar da intiharla ilişkili olayların artma riskiyle ilişkili olabilir. Ayrıca bu durumlar majör depresif bozukluğa eşlik edebilir. Bu nedenle majör depresif bozukluğu olan hastaların tedavisinde alınan aynı önlemler, diğer psikiyatrik bozuklukları olan hastaların tedavilerinde de alınmalıdır.

İntiharla ilişkili olaylar geçmişi olan veya tedavinin başlangıcında anlamlı derecede intihar düşüncesi gösteren hastalar, intihar düşüncesi veya intihar davranışı açısından büyük risk altında olduğu bilinip tedavi sırasında dikkatli bir gözlem altında tutulmalıdır. Psikiyatrik bozukluklarda antidepresan ilaçların plasebo-kontrollü klinik çalışmalarının metaanalizi, plasebo ile karşılaştırıldığında antidepresanlarla birlikte intihar davranışında 25 yaş altındaki hastalarda artış riski olduğunu göstermiştir.

Duloksetin tedavisi sırasında ya da tedavi kesildikten sonraki erken dönemde intihar düşüncesi ve intihar davranışları vakaları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Özellikle tedavinin başlangıcında ve doz değişikliklerinden sonra hastaların özellikle yüksek riskte olanların yakın takibi gerekmektedir. Hastalar (ve hastaların bakıcıları) klinik olarak kötüleşme, intihar davranışı veya düşüncesi ve davranışta alışılmadık değişiklikler olduğunda gözlenmesi konusunda uyarılmalı ve bu belirtiler olduğunda hemen doktora danışılmalıdır.

Diyabetik Periferal Nöropatik Ağrı: Benzer farmakolojik etkisi (antidepresanlar) olan diğer tıbbi ürünlerde olduğu gibi duloksetin tedavisi sırasında veya tedavinin kesilmesinin başlangıcında izole intihar düşüncesi ve davranışı rapor edilmiştir. Depresyonda intihar eğilimi için risk faktörleri konusunda yukarıya bakınız. Hekimler üzüntülü düşünceler ve duyguları bildirmeleri için hastaları teşvik etmelidir.

Çocuklar ve 18 yaş altındaki ergenlerde kullanımı
DULOXX® çocuk ve 18 yaş altındaki ergenlerin tedavisinde kullanılmamalıdır. İntiharla ilişkili davranışlar (intihara teşebbüs ve intihar düşünceleri) ve düşmanlık (ağırlıklı olarak agresyon, muhalif davranış ve öfke) plasebo ile tedavi edilenlere göre antidepresanlarla tedavi edilen çocuk ve ergenlerde yapılan klinik çalışmalarda daha sıklıkla gözlenmiştir. Eğer klinik ihtiyaca göre yine de tedavi kararı alınmışsa, hasta intihar belirtilerinin ortaya çıkması açısından dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 5.1). Çocuklarda ve ergenlerde büyüme, olgunlaşma, kognitif ve davranışsal gelişime ait uzun süreli güvenlilik verisi eksiktir (bkz. Bölüm 4.8).

Hemoraji
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI'lar) ve duloksetin dahil serotonin/noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI'lar) ile ekimoz, purpura ve gastrointestinal hemoraji gibi kanama anormallikleri rapor edilmiştir. Duloksetin, postpartum hemoraji riskini arttırabilir (bkz. Bölüm 4.6). Antikoagülanlar ve/veya trombosit fonksiyonunu etkileyen tıbbi ilaçlar (örn. NSAİİ'ler veya asetil salisilik asit (ASA)) kullanan hastalarda ve bilinen kanama yatkınlığı olan hastalarda dikkatli olunması tavsiye edilir.

Hiponatremi
DULOXX® uygularken serum sodyumu 110 mmol/L'den düşük vakalar dahil hiponatremi rapor edilmiştir. Hiponatremi uygun olmayan antidiüretik hormon salgılanması sendromuna (SIADH) bağlı olabilir. Hiponatremi vakalarının çoğu özellikle yakın zamanda sıvı dengesindeki değişiklik öyküsü olan veya sıvı dengesindeki değişikliğe zemin hazırlayan bir durumla karşılaşan yaşlılarda görülür. Yaşlı, sirotik veya dehidrate hastalar veya diüretiklerle tedavi edilen hastalar gibi yüksek hiponatremi riski olan hastalarda dikkatli olunması gerekir.

Tedavinin kesilmesi
Tedavi kesildiğinde özellikle eğer aniden olmuşsa yoksunluk belirtileri yaygın görülür (bkz. Bölüm 4.8).

Klinik çalışmalarda tedavi aniden kesildiğinde görülen advers olaylar plasebo alan hastalarda %23 iken, DULOXX® ile tedavi gören hastaların yaklaşık %45'inde meydana gelmiştir. SSRI ve SNRI'larda görülen yoksunluk belirtilerinin riski süre ve tedavide kullanılan doz ve doz azaltma hızının dahil olduğu birçok faktöre bağlı olabilir.

En yaygın rapor edilen reaksiyonlar Bölüm 4.8 de listelenmiştir. Genelde bu belirtiler hafif ila orta derecededir ancak bazı hastalarda yoğunluk çoktur. Genelde tedaviyi kestikten sonraki ilk birkaç günde oluşur, ancak bu gibi belirtiler yanlışlıkla doz atlanan hastalarda çok nadir görülmektedir. Bu belirtiler genelde kendi kendini sınırlamakta olup iki hafta içinde düzelmektedir. Bazı hastalarda bu süre uzayabilir (2-3 aya veya daha uzun) o nedenle tedavi kesilirken duloksetin yavaş yavaş 2 haftadan az olmayacak şekilde hastanın ihtiyacına göre azaltılır (bkz Bölüm 4.2).

Yaşlılar
DULOXX® 120 mg kullanan majör depresif bozukluğu ve genel anksiyete bozukluğu olan yaşlı hastalardan elde edilen veriler sınırlıdır. Bu nedenle maksimum dozda yaşlıları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 5.2).

Akatizi / psikomotor huzursuzluk
Duloksetin kullanımı istenmeyen veya acı veren huzursuzluk ve oturup kalkmada yetersizlikle karakterize akatizi gelişimi ile ilişkilidir. Bu daha çok tedavinin ilk birkaç haftasında meydana gelir. Bu belirtileri gösteren hastalarda doz artırımı zarar verebilir.

Duloksetin içeren tıbbi ürünler
Duloksetin, değişik ticari markalar ve endikasyonlarda (DPNA, MDB, GAB ve strese bağlı üriner inkontinans) kullanılmaktadır. Bu ürünlerin birden fazlasının birlikte kullanımından sakınılmalıdır.

Hepatit / karaciğer enzimlerinin artması
Karaciğer enzimlerinde ciddi artış (normalin üst sınırının >10 misli) hepatit ve sarılığın dahil olduğu karaciğer hasarı vakaları duloksetinle birlikte rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Çoğu, tedavinin ilk aylarında oluşmaktadır. Karaciğere zararın modeli ağırlıklı olarak hepatoselülerdir. Hepatik zararla ilişkili diğer tıbbi ürünlerle tedavi edilen hastalarda duloksetin dikkatle kullanılmalıdır.

Cinsel işlev bozukluğu
Selektif serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI)'lar / serotonin/noradrenalin geri alım inhibitörleri (SNRI)'lar cinsel işlev bozukluğu semptomlarına neden olabilir (bkz. Bölüm 4.8). SSRI/SNRI'ların kesilmesine rağmen semptomların devam ettiği, uzun süren cinsel işlev bozukluğuna ilişkin raporlar bulunmaktadır.

Şeker:
DULOXX® gastro-rezistan sert kapsüller sukroz içerir. Nadir kalıtımsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Monoamin oksidaz inhibitörleri (MAOİ): Serotonin sendromu riski nedeniyle, seçici olmayan geri dönüşümsüz monoamin oksidaz inhibitörleriyle (MAOİ) veya en az 14 gün içinde tedaviyi bırakma sırasında duloksetin MAOİ ile birlikte kullanılmamalıdır. Duloksetinin yarı ömrü nedeniyle, DULOXX®'u bıraktıktan sonra ve MAOİ'ye başlamadan önce en az 5 gün ara verilmelidir (bkz. Bölüm 4.3).

DULOXX®'un moklobemid gibi seçici geri dönüşümlü MAOİ'leri ile birlikte kullanımı önerilmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). Linezolid antibiyotiği geri dönüşümlü bir seçici olmayan MAOİ'dir ve DULOXX® ile tedavi edilen hastaya verilmemelidir. (bkz. Bölüm 4.4)

CYP1A2 inhibitörleri: CYP1A2 duloksetin metabolizmasına dahil olduğu için duloksetinin CYP1A2'nin potent inhibitörleriyle birlikte kullanımı sonucu duloksetinin yüksek konsantrasyonlara ulaşması muhtemeldir. CYP1A2 potent inhibitörü olan fluvoksamin (günde tek doz 100 mg) duloksetinin görünür plazma klerensini %77 azaltırken EAA0-1 6 kat artırır. Bu nedenle DULOXX® fluvoksamin gibi CYP1A2'nin potent inhibitörleriyle birlikte kullanılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

MSS ilaçları: Duloksetinin diğer MSS-aktif tıbbi ürünlerle birlikte kullanımına ait risk bu bölümde açıklanan durumlar haricinde sistematik olarak değerlendirilmemiştir. Bu nedenle, alkol ve sedatif tıbbi ürünler (örn. benzodiazepinler, morfinomimetikler, antipsikotikler, fenobarbital, sedatif antihistaminikler) dahil diğer merkezi etkili tıbbi ürün ve maddelerle birlikte DULOXX® kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Serotonerjik ajanlar: Nadir vakalarda SSRI/SNRI'lar ile birlikte serotonerjik ajanları kullanan hastalarda serotonin sendromu rapor edilmiştir. DULOXX® SSRI'lar, SNRI'lar gibi serotonerjik ajanlar, klomipromin veya amitriptilin gibi trisiklik antidepresanlar, moklobemid veya linezolid gibi MAOİ'ler, sarı kantaron (St John's wort (Hypericum perforatum)), tramadol, petidin, triptofan ve triptanları içeren 5-hidroksitriptamin reseptör agonistleri ile birlikte kullanıldığında dikkatli olunması önerilebilir (bkz. Bölüm 4.4).

Duloksetinin diğer tıbbi ürünler üzerine etkisi

CYP1A2 ile metabolize olan tıbbi ürünler: CYP1A2 substratı olan teofilinin farmakokinetiği duloksetin (günde 2 kez 60 mg) ile birlikte kullanıldığında anlamlı olarak etkilenmemiştir.

CYP2D6 ile metabolize olan tıbbi ürünler: Duloksetin CYP2D6 nın orta derecedeki inhibitörüdür. Günde 2 kez 60 mg dozunda duloksetinin CYP2D6 substratı olan tek doz desipraminle birlikte uygulanmasında, desipraminin EAA'sı 3 katı artmıştır. Duloksetin ile (günde 2 kez 40 mg) birlikte kullanılan tolterodinin (günde 2 kez 2 mg) EAA kararlı durumu %71 artar ancak, aktif 5 hidroksil metabolitinin farmakokinetiği etkilenmez ve doz ayarlaması önerilmemektedir. DULOXX® ağırlıklı olarak CYP2D6 ile metabolize olan tıbbi ürünlerle (risperidon, nortriptilin, amitriptilin ve imipramin gibi trisiklik antidepresanlar (TCA)) birlikte kullanılırken özellikle flekainid, propafenon ve metoprolol gibi dar terapötik indeksi olan ürünlere dikkatli olunmalıdır.

Oral kontraseptifler ve diğer steroidal ajanlar: In vitro çalışmaların sonuçları duloksetinin CYP3A'nın katalitik etkinliğini tetiklemediğini göstermiştir. Özel in vivo ilaç etkileşim çalışmaları yapılmamıştır.

Antikoagülanlar ve antitrombosit ajanlar: Farmakodinamik etkileşime dayanarak duloksetin oral antikoagülanlar veya antitrombosit ajanlarla kombine edildiğinde artan kanama riski potansiyeli nedeniyle dikkat edilmelidir. Ayrıca varfarinle tedavi edilen hastalarda duloksetin uygulandığında INR değerlerinde artış rapor edilmiştir. Ancak duloksetinin kararlı durum koşullarında sağlıklı gönüllülerde klinik farmakolojik çalışmanın bir parçası olarak varfarinle birlikte kullanılması, başlangıç değere göre INR'de ya da R veya S-varfarinin farmakokinetiğinde klinik olarak anlamlı bir değişiklikle sonuçlanmamıştır.

Duloksetine diğer tıbbi ürünlerin etkisi:
Antasidler ve H2 antagonistleri: 40 mg oral doz uygulanmasından sonra duloksetinin alüminyum ve magnezyum içeren antiasidlerle veya duloksetinin famotidin ile birlikte kullanımının duloksetin emiliminin oranı veya kapsamı üzerine anlamlı bir etkisi olmamıştır.

CYP1A2 indükleyiciler: Popülasyon farmakokinetik analizleri sigara içenlerin içmeyenlere oranla %50 düşük duloksetin plazma konsantrasyonları olduğunu göstermiştir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:
Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Tedavi sırasında gebe kalan ya da gebe kalmayı planlayan hastaların bu durumu hekimlerine bildirmeleri önerilmelidir. Doktorun tavsiye ettiği uygun doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi
Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar duloksetinin sistemik maruziyet seviyelerindeki (EAA) üreme toksisitesinin maksimum klinik maruziyete göre daha düşük olduğunu göstermiştir.

İki geniş gözlemsel çalışma, genel olarak majör konjenital malformasyon riskinin arttığını göstermemektedir. (birinci trimesterde duloksetine maruz kalan 2.500 kişiyi içeren ABD'den bir çalışma ve birinci trimesterde duloksetine maruz kalan 1.500 kişiyi içeren AB'den bir çalışma). Kardiyak malformasyonlar gibi spesifik malformasyonlar üzerine yapılan analizler, kesin olmayan sonuçlar göstermektedir.

AB çalışmasında, gebeliğin sonlarında duloksetine maruziyet (gebeliğin 20. haftasından doğuma kadar herhangi bir zamanda) artmış erken doğum riski ile ilişkilendirilmiştir (2 kattan az, gebeliğin geç dönemlerinde duloksetin ile tedavi edilen her 100 kadında yaklaşık 6 ilave erken doğuma karşılık gelir). Çoğunluğu gebeliğin 35 ile 36. haftaları arasında meydana gelmiştir. Bu ilişki ABD çalışmasında görülmemiştir.

ABD çalışması gözlemsel verileri, doğumdan önceki ay içerisinde duloksetine maruz kalınmasının, doğum sonrası kanama riskini arttığına (2 kattan az) dair kanıt sağlamıştır.

Epidemiyolojik veriler, gebelikte SSRI'ların özellikle geç gebelikte kullanımı sonucu yeni doğanda persistan pulmoner hipertansiyon riskini arttırabileceğini göstermektedir. Yeni doğanda persistan pulmoner hipertansiyonun SNRI tedavisiyle ilgisini araştıran bir çalışma yapılmadığından bu potansiyel riskin ilgili etki mekanizmasını dikkate alarak (serotonin geri alım inhibisyonu) duloksetinle olduğu göz ardı edilemez.

Diğer serotonerjik tıbbi ürünlerde olduğu gibi, doğuma yakın dönemde maternal duloksetin kullanımından sonra bebekte kesilme semptomları oluşabilir. Duloksetinle görülen kesilme semptomları hipotoni, tremor, jitteriness, beslenme güçlüğü, solunum sıkıntısı ve nöbetleri içerebilir. Vakaların çoğu ya doğum sırasında ya da doğumu takiben ilk birkaç günde meydana gelir.

Üçüncü trimesterin sonlarında DULOXX® veya diğer SNRI ya da SSRI'lara maruz kalan yeni doğanlarda uzun süreli hastanede kalış, solunum desteği ve tüple beslenmeyi gerektiren komplikasyonlar gelişmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

DULOXX®, fetusun maruz kalabileceği potansiyel risklerin potansiyel yararlardan fazla olduğu durumlarda gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi
Çocuklarını emzirmeyen laktasyon dönemindeki 6 hasta üzerinde yapılan bir çalışmaya göre duloksetin anne sütüne çok zayıf olarak salgılanmaktadır. Tahmini günlük bebek dozu maternal dozun (mg/kg bazında) yaklaşık %0,14'ü kadardır. (bkz. Bölüm 5.2). Bebeklerde duloksetinin güvenliliği bilinmediğinden emzirme sırasında DULOXX® kullanımı önerilmemektedir.

En az 12 hafta post-partum (loğusa) olan ve çocuklarını sütten kesmek üzere seçilmiş 6 emziren kadında DULOXX®'un dağılımı incelenmiştir. 3,5 gün süreyle günde iki kez 40 mg duloksetin verilmiştir. Anne sütünde ölçülen en yüksek konsantrasyon dozlamadan medyan 3 saat sonra ölçülmüştür. Laktasyon duloksetin farmakokinetiğini etkilememiştir. Bu dozda, anne sütündeki DULOXX® miktarı yaklaşık olarak 7 mcg/kg/gün; tahmini günlük infant dozu, maternal dozun %1'inden daha az, yaklaşık olarak 2 mcg/kg/gün'dür. DULOXX®'un metabolitlerinin anne sütündeki varlığı incelenmemiştir.

Üreme yeteneği / Fertilite
Hayvan çalışmalarında, duloksetinin erkeklerin fertilitesi üzerinde herhangi bir etkisi olmamıştır ve kadınlar üzerindeki etkisi sadece maternal toksisiteye neden olan dozlarda belirgindir.

Çiftleşme öncesinde ve çiftleşme boyunca erkek veya dişi sıçanlara, 45 mg/kg/güne varan dozlarda (adolesanlara mg/m^2 temelinde önerilen azami insan dozunun 3 katı) oral olarak uygulanan duloksetin çiftleşme veya fertiliteyi değiştirmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler konusunda bir çalışma gerçekleştirilmemiştir. DULOXX® kullanımında sedasyon ve baş dönmesi görülebilir. Hastalar sedasyon ya da baş dönmesi ile karşılaştıklarında araba ve makine kullanımı gibi potansiyel tehlikeli işlerden kaçınmalıdırlar.

4.8. İstenmeyen etkiler
a. Güvenlilik profili özeti
DULOXX® ile tedavi edilen hastalarda rapor edilen en yaygın görülen advers etkiler bulantı, baş ağrısı, ağız kuruluğu, somnolans ve baş dönmesidir. Ancak yaygın advers reaksiyonların çoğunluğu hafif ve orta derecede olup tedavinin başlangıcında görülüp çoğunlukla tedavi devam ettikçe azalır.

Diyabetik Periferal Nöropatik Ağrı endikasyonu için - DULOXX® ile tedavi edilen hastalarda en sık gözlenen advers reaksiyonlar bulantı, somnolans, iştah azalması, kabızlık, hiperhidroz ve ağız kuruluğudur.

Fibromiyalji endikasyonu için - DULOXX® ile tedavi edilen hastalarda en sık gözlenen advers reaksiyonlar bulantı, ağız kuruluğu, kabızlık, somnolans, iştah azalması, hiperhidroz ve ajitasyondur.

Osteoartrite bağlı kronik ağrı endikasyonu için - DULOXX® ile tedavi edilen hastalarda en sık gözlenen advers reaksiyonlar bulantı, yorgunluk, kabızlık, ağız kuruluğu, uykusuzluk, somnolans ve baş dönmesidir.

Kronik bel ağrısı endikasyonu için - DULOXX® ile tedavi edilen hastalarda en sık gözlenen advers reaksiyonlar bulantı, ağız kuruluğu, uykusuzluk, somnolans, kabızlık, baş dönmesi ve yorgunluktur.

b. Advers reaksiyonların özeti
Aşağıda belirtilen advers reaksiyonlar plasebo kontrollü klinik çalışmalarda ve spontan raporlamalar sonucu gözlenmiştir.

Advers reaksiyonlar
Sıklık derecesi: Çok yaygın (≥ 1/10); yaygın (≥ 1/100 ila <1/10); yaygın olmayan (≥ 1/1.000 ila <1/100); seyrek (≥ 1/10.000 ila <1/1.000); çok seyrek (<1/10.000), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilmiyor).

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar
Yaygın olmayan: Larenjit

Bağışıklık sistemi hastalıkları
Seyrek: Anafilaktik reaksiyon, aşırı duyarlılık

Endokrin hastalıkları
Seyrek: Hipotiroidizm

Metabolizma ve beslenme hastalıkları
Yaygın: İştah azalması
Yaygın olmayan: Hiperglisemi (özellikle diyabetik hastalarda rapor edilmiştir)
Seyrek: Dehidrasyon, hiponatremi, SIADH (anti-diüretik hormonun yetersiz salınımı sendromu)[6]

Psikiyatrik hastalıklar
Yaygın: Uykusuzluk, ajitasyon, libido azalması, anksiyete, anormal orgazm, anormal rüyalar
Yaygın olmayan: İntihar düşüncesi[5,7], uyku bozukluğu, diş gıcırdatma, oryantasyon bozukluğu, apati
Seyrek: İntihar davranışı[5,7], mani, halüsinasyonlar, agresyon ve kızgınlık[4]

Sinir sistemi hastalıkları
Çok yaygın: Baş ağrısı, somnolans
Yaygın: Baş dönmesi, letarji, tremor, parestezi
Yaygın olmayan: Miyoklonus, akatizi[7], sinirlilik, dikkat bozukluğu, disguzi, diskinezi, huzursuz bacak sendromu, düşük uyku kalitesi
Seyrek: Serotonin sendromu[6], konvülziyon[1], psikomotor rahatsızlık[6], ekstrapiramidal semptomlar[6]

Göz hastalıkları
Yaygın: Bulanık görme
Yaygın olmayan: Midriyazis, görme bozukluğu
Seyrek: Glokom

Kulak ve iç kulak hastalıkları
Yaygın: Tinnitus[1]
Yaygın olmayan: Vertigo, kulak ağrısı

Kardiyak hastalıklar
Yaygın: Palpitasyonlar
Yaygın olmayan: Taşikardi, supraventriküler aritmi, çoğunlukla atriyal fibrilasyon

Vasküler hastalıklar
Yaygın: Kan basıncı artışı[3], yüz kızarması
Yaygın olmayan: Senkop[2], hipertansiyon[3,7], ortostatik hipotansiyon[2], periferal soğukluk Seyrek: Hipertansif kriz[3,6]

Solunum, göğüs hastalıkları ve mediyastinal hastalıklar
Yaygın: Esneme
Yaygın olmayan: Boğazda baskı hissi, epistaksis
Seyrek: İnterstisyel akciğer hastalığı[10], eozinofilik pnömoni[6]

Gastrointestinal hastalıklar
Çok yaygın: Bulantı, ağız kuruluğu
Yaygın: Konstipasyon, diyare, karın ağrısı, kusma, dispepsi, flatulans
Yaygın olmayan: Gastrointestinal hemoraji[7], gastroenterit, geğirme, gastrit, disfaji Seyrek: Stomatit, hematokezi, nefes kokusu, mikroskopik kolit[9]

Hepatobiliyer hastalıklar
Yaygın olmayan: Hepatit[3], karaciğer enzim düzeylerinde yükselme (ALT, AST, alkalen fosfataz), akut karaciğer hasarı
Seyrek: Hepatik yetmezlik[6], sarılık[6]

Deri ve deri altı doku hastalıkları
Yaygın: Terlemede artış, döküntü
Yaygın olmayan: Gece terlemeleri, ürtiker, kontakt dermatit, soğuk terleme, ışığa duyarlılık reaksiyonları, çürüme eğiliminde artış
Seyrek: Stevens-Johnson sendromu[6], anjiyonörotik ödem[6]
Çok seyrek: Kutanöz vaskülit

Kas iskelet hastalıkları ve bağ doku ve kemik hastalıkları
Yaygın: Kas iskelet ağrısı, kas spazmı

Yaygın olmayan: Kas sertliği, kas çekilmesi
Seyrek: Trismus

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları
Yaygın: Disüri, pollaküri
Yaygın olmayan: Üriner retansiyon, üriner tutukluk, noktüri, poliüri, idrar akışında azalma
Seyrek: Anormal idrar kokusu

Üreme sistemi ve meme hastalıkları
Yaygın: Erektil disfonksiyon, ejakülasyon bozukluğu, ejakülasyon gecikmesi
Yaygın olmayan: Jinekolojik hemoraji, menstrüal bozukluk, cinsel işlev bozukluğu, testiküler ağrı
Seyrek: Menopozal semptomlar, galaktore, hiperprolaktinemi, postpartum hemoraji[6]

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar
Yaygın: Düşmeler[8], yorgunluk
Yaygın olmayan: Göğüs ağrısı[7], anormal hissetme, soğuk hissetme, susama, titreme, halsizlik, sıcak hissetme, yürüme güçlüğü

Araştırmalar
Yaygın: Kilo azalması
Yaygın olmayan: Kilo artışı, kan kreatin fosfokinaz artışı, kan potasyum artışı
Seyrek: Kolesterol artışı
---
[1] Konvülziyon ve tinnitus vakaları tedavi kesildikten sonra da rapor edilmiştir. [2] Özellikle tedavinin başlangıcında ortostatik hipotansiyon ve senkop vakaları rapor edilmiştir. [3] Bkz. Bölüm 4.4.
[4] Özellikle tedavinin başlangıcında ya da tedavinin kesilmesinden sonra agresyon ve kızgınlık vakaları rapor edilmiştir.
[5] Duloksetinle tedavi sırasında ya da tedavinin kesilmesinden hemen sonra intihar düşüncesi ve intihar davranışları rapor edilmiştir (bkz. Bölüm 4.4).
[6] Pazarlama sonrası gözlemde raporlanan advers reaksiyonların tahmini sıklığı; plasebo kontrollü klinik çalışmalarda gözlenmemiştir.
[7] Plasebodan ististiksel olarak anlamlı değil
[8] Düşmeler yaşlılarda daha yaygın görülmüştür (≥65 yaş)
[9] Tahmin edilen sıklık tüm klinik araştırma verilerine dayanmaktadır.
[10] Tahmin edilen sıklık plasebo-kontrollü klinik çalışmalara dayanmaktadır

c. Seçili advers reaksiyonların tanımı
Duloksetinin özellikle aniden kesilmesi genellikle yoksunluk sendromuna yol açabilir. Baş dönmesi, duyusal rahatsızlıklar (parestezi veya özellikle başta elektrik şokuna benzer hisler dahil), uyku bozuklukları (uykusuzluk ve yoğun rüyalar gibi), yorgunluk, somnolans, ajitasyon veya

anksiyete, bulantı ve/veya kusma, tremor, baş ağrısı, miyalji, iritabilite, diyare, hiperhidroz ve vertigo çok sıklıkla rapor edilen reaksiyonlardır.

Genel olarak, SSRI'lar ve SNRI'lar için bu olaylar hafiften orta dereceye kadar değişir ve kişiye özeldir, ancak bazı hastalarda ciddi ve/veya uzamış olabilir. Bu nedenle duloksetinle tedaviye gerek duyulmadığında, kademeli olarak doz azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Duloksetinle yapılan 12 haftalık 3 klinik çalışmanın akut fazında diyabetik periferal nöropatik ağrılı olan hastalarda açlık kan şekeri düzeyinin az ama anlamlı olarak arttığı gözlenmiştir. HbA1c düzeyi hem duloksetin verilen hem de plasebo verilen hastalarda değişmemiştir. Bu çalışmaların 52 haftaya kadar süren uzatma fazında hem duloksetin verilen hem de rutin bakım yapılan hastalarda HbA1c de artış görülmüştür, ancak ortalama artış duloksetinle tedavi edilen grupta %0,3 daha fazladır. Duloksetinle tedavi edilen grupta açlık kan şekerinde ve total kolesterolde küçük bir değişiklik görülürken, laboratuvar testleri bu rutin bakım yapılan hastalarda hafif bir azalma meydana getirmiştir.

Duloksetinle tedavi edilen hastalarda düzeltilmiş kalp atım hızı QT intervali plasebo ile tedavi edilen hastalarda değişmemiştir. Duloksetinle ve plasebo ile tedavi edilen hastalar arasında QT, PR, QRS veya QTcB ölçümlerinde hiçbir klinik olarak anlamlı değişiklik gözlenmemiştir.

Pediyatrik popülasyon
Klinik çalışmalarda, 7 ila 17 yaşlarında majör depresif bozukluğu olan toplam 509 pediyatrik hasta ve 7 ila 17 yaşlarında genel anksiyete bozukluğu olan toplam 241 pediyatrik hasta duloksetin ile tedavi edilmiştir. Genel olarak, çocuklarda ve ergenlerde duloksetinin advers reaksiyon profili yetişkinlerde görülene benzerdir.

Yürütülen klinik çalışmalarda ilk olarak duloksetin koluna randomize edilen toplam 467 pediyatrik hasta, 10 haftada plasebo ile tedavi edilen 353 hastadaki ortalama 0.9 kg artış ile kıyaslandığında ortalama 0,1 kg kilo kaybı yaşamıştır. Sonradan, 4 ila 6 aydan fazla bir uzatma döneminde ortalama sayıdaki hasta, yaş- ve cinsiyet- eşleşmesinden elde edilen popülasyon verilerine göre beklenen başlangıç kilo persentili doğrultusunda iyileşme eğilimi göstermiştir.

Duloksetin ile tedavi edilen pediyatrik hastalarda, 9 aylık çalışmalarda boy persentilinde %1'lik genel ortalama düşüş (7-11 yaşlarındaki çocuklarda %2'lik düşüş ve 12-17 yaşlarındaki ergenlerde %0,3'lük artış) gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.4).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması
Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Duloksetinle 5400 mg'a kadar tek başına ya da diğer tıbbi ürünlerle doz aşımı vakaları rapor edilmiştir. Özellikle karışık aşırı dozlarda ve yaklaşık 1000 mg duloksetinle bazı ölümler meydana gelmiştir. Doz aşımı belirti ve bulguları (tek başına duloksetin ya da diğer tıbbi ürünlerle kombinasyon şeklinde) somnolans, koma, serotonin sendromu, nöbetler, kusma ve taşikardidir.

Doz aşımının tedavisi

Duloksetinin spesifik bir antidotu bulunmamaktadır fakat serotonin sendromu görülürse spesifik tedavi (siproheptadin ve/veya sıcaklık kontrolü gibi) düşünülmelidir. Hava yolu açık tutulmalıdır. Kardiyak ve vital belirtilerin izlenmesi semptomatik ve destekleyici önlemlerle birlikte önerilir. İlacın alımından hemen sonra veya semptomatik hastalarda gastrik lavaj uygulanabilir. Aktif kömür emilimi sınırlamak için yararlı olabilir. Duloksetinin yüksek hacim dağılımı ve zorlu diürezi olduğu için hemoperfüzyon ve kan değişimi perfüzyonun yararlı olma olasılığı düşüktür.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Diğer Antidepresanlar
ATC kodu: N06AX21

Etki mekanizması:

Duloksetin serotonin (5-HT) ve noradrenalin (NA) geri alım inhibitörü kombinasyonudur. Dopamin geri alımını zayıf bir şekilde inhibe ederken histaminerjik, dopaminerjik, kolinerjik ve adrenerjik reseptörlerle anlamlı derecede bir afinite göstermemiştir. Duloksetin doza-bağımlı olarak hayvanların değişik beyin bölgelerinde serotonin ve noradrenalinin ekstraselüler düzeylerini artırır.

Farmakodinamik etkiler:

Duloksetin birçok nöropatik ve enflamatuvar ağrının birçok preklinik modelinde ağrı eşiklerini ve kalıcı ağrı modelinde azalmış ağrı davranışını normalize etmiştir. Duloksetinin ağrı inhibe edici etkisinin merkezi sinir sistemindeki azalan inhibe edici ağrı yolaklarının potansiyelizasyonunun sonucu olduğuna inanılmaktadır.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

Majör Depresif Bozukluk: DULOXX® majör depresyon için DSM-IV kriterini karşılayan 3158 hastada (1285 hasta-yıl maruziyeti) yapılan klinik programda çalışılmıştır. DULOXX®'un önerilen günde tek dozu olan 60 mg'daki etkililiği majör depresif bozukluğu olan ayaktan tedavi edilen yetişkin hastalarda yapılan 3 randomize, çift-kör, plasebo kontrollü sabit doz akut çalışmalarının 3'ünde de gösterilmiştir. Genel olarak DULOXX®'un 60-120 mg günlük dozlardaki etkinliği olan ayaktan tedavi edilen yetişkin majör depresif bozuk hastaların da yapılan yedi randomize, çift-kör, plasebo kontrollü, sabit doz akut çalışmasının toplam beşinde gösterilmiştir.

DULOXX®'un plaseboya karşı istatistiksel olarak üstünlüğü Hamilton Depresyon Derecelendirme Ölçeğinde(HAM-D) toplam skorun (depresyonun duygudurum ve somatik semptomları dahil) 17 maddesindeki düzelme ile gösterilmiştir. Cevap ve remisyon hızları açısından plasebo ile karşılaştırıldığında DULOXX®'un cevabı ve remisyon oranı istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Pivotal klinik çalışmalara yalnız küçük bir oranda ağır depresyonlu hasta (taban HAM-D>25) dahil edilmiştir.

Relaps önleme çalışmasında günde 1 kez 60 mg açık etiketli DULOXX® ile 12 haftalık akut tedaviye cevap veren hastalar, günde 1 kez DULOXX® 60 mg ya da plaseboyla 6 ay daha kullanmak üzere randomize edilmiştir. Günde tek doz DULOXX® 60 mg plasebo ile karşılaştırıldığında relaps zamanı ile ölçülen primer sonuç ölçüsünde, depresif relapsın önlenmesinde, istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermiştir (p=0,004). 6 aylık çift-kör takip süresindeki relaps oranı duloksetin ve plasebo için sırasıyla %17 ve %29'dır.

52 haftalık plasebo-kontrollü çift-kör tedavide nükseden MDB'si olan duloksetinle tedavi edilen hastalar plasebo ile randomize edilen hastalarla karşılaştırıldığında anlamlı bir şekilde uzun semptomsuz bir dönem (p<0,001) geçirmişlerdir. Tüm hastalar daha önce 60-120 mg/gün dozunda açık etiketli duloksetin tedavisi esnasında (28-34 hafta) duloksetine cevap vermiştir. 52 haftalık plasebo kontrollü çift-kör tedavi fazında duloksetinle tedavi edilen hastaların %14,4'ü ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %33,1'inde depresif belirtilerin (p<0,001) geri döndüğü tecrübe edilmiştir.

Depresif yaşlı hastalarda (≥65 yaş) günde tek doz DULOXX® 60 mg'ın etkisi özellikle bir çalışmada incelenmiş ve plasebo ile karşılaştırılan duloksetinle tedavi edilen hastalarda HAMD17 skorunun azaltılmasında istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar gösterilmiştir. Yaşlı hastalarda günde tek doz DULOXX® 60 mg'ın tolerabilitesi genç yetişkinlerle karşılaştırılabilirdi. Ancak maksimum doza (günde 120 mg) maruz olan yaşlı hastalardan elde edilen veriler sınırlı olup bu nedenle bu popülasyonu tedavi ederken dikkatli olunması önerilir.

Genel Anksiyete Bozukluğu: DULOXX® plaseboya karşı yapılan 5 çalışmanın 5'inde (4 randomize, çift-kör plasebo kontrollü akut çalışmalar ve bir genel anksiyete bozukluğu olan yetişkin hastalarda relaps önleyici çalışma) istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermiştir.
DULOXX® plaseboya karşı Hamilton Anksiyete Ölçüsünde (HAM-A) toplam skorda gelişme ve Sheehan Yeti Yitimi Ölçeği (SYYÖ) global fonksiyonel yetersizlik skorunda ölçüldüğü gibi istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermiştir. Cevap ve remisyon oranları da plaseboyla karşılaştırıldığında DULOXX® ile daha yüksek bulunmuştur. DULOXX® HAM-A total skorunda gelişmeler açısından venlafaksinle karşılaştırılabilir etkililik sonuçları göstermiştir.

Relaps önleyici çalışmada 6 aylık açık etiketli DULOXX® ile akut tedaviye cevap veren hastalar ya DULOXX® ya da plasebo ile 6 ay daha randomize edilmiştir. Günde tek doz DULOXX® 60 mg – 120 mg relapsın önlenmesinde plasebo ile karşılaştırıldığında (p<0,001) relaps zamanı ile ölçülen istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstemiştir. 6 aylık çift-kör takip süresindeki relaps insidansı DULOXX® ile %14 iken plasebo ile %42'dir.

Genel anksiyete bozukluğu olan yaşlı hastalarda (>65 yaş) günde tek doz DULOXX® 30-120 mg'ın (esnek dozlama) etkililiği, plasebo ile tedavi edilen hastalara kıyasla duloksetin ile tedavi edilen hastalar için HAM-A total skorundaki istatiksel olarak anlamlı gelişmeyi gösteren bir çalışmada değerlendirilmiştir. Genel anksiyete bozukluğu olan yaşlı hastalarda günde tek doz DULOXX® 30-120 mg'ın etkililik ve güvenliliği genç yetişkin hastaların çalışmalarında görülenlerle benzerdir. Ancak maksimum doza (günde 120 mg) maruz olan yaşlı hastalardan elde edilen veriler sınırlı olup bu nedenle popülasyonda bu dozun kullanımında dikkatli olunması önerilir.

Diyabetik Periferal Nöropatik Ağrı: DULOXX®'un diyabetik periferal nöropatik ağrı tedavisindeki etkililiği en az 6 aylık diyabetik nöropatik ağrısı olan yetişkinlerde (22-88 yaş) yapılan 2 randomize, 12 haftalık, çift-kör, plasebo kontrollü sabit doz çalışmalarında gösterilmiştir. Bu çalışmalardan majör depresif bozukluğu teşhisi kriteri olan hastalar çıkarılmıştır. Primer sonuç ölçüsü 24 saatlik ortalama ağrının haftalık ortalaması olup 11-nokta Likert ölçeğinde olan hastalardan günlük olarak alınmıştır.

Her iki çalışmada da plasebo ile karşılaştırıldığında günde tek doz DULOXX® 60 mg ve günde 2 kez 60 mg anlamlı olarak ağrıyı azaltmıştır. Bazı hastalardaki etki tedavinin ilk haftasında belirgindi. Her 2 aktif tedavi kollarındaki ortalama iyileşme farkı anlamlı bulunmamıştır. Duloksetinle tedavi edilen hastaların yaklaşık %65'ine karşılık plasebo ile tedavi edilen hastaların %40'ında en az %30 ağrı azaldığı belirtilmiştir. En az %50 ağrı azaltımına karşı gelen rakamlar sırasıyla %50 ve %26'dır. Hastanın tedavi sırasında somnolans yaşayıp yaşamaması açısından klinik cevap oranları (ağrıda %50 veya daha fazla gelişim) analiz edilmiştir. Somnolans yaşamayan hastalarda klinik cevap duloksetinle tedavi edilenlerde %47 iken plasebo ile tedavi edilenlerde %27 bulunmuştur. Somnolans yaşayan hastalarda klinik cevap oranı duloksetinle %60 iken plasebo ile %30'dur. 60 günlük tedavi süresince ağrıda %30 azalma göstermeyen hastalar tedavi uzatıldığında bu düzeye erişememektedir.

Açık etiketli uzun-süreli kontrolsüz çalışmada 8 haftalık günde tek doz DULOXX® 60 mg'la akut tedavi alan hastalardaki ağrı azalması ilave 6 aylık sürede ölçülen 24 saatlik Kısa Ağrı Envanteri (BPI) ortalama ağrı öğesindeki değişiklikle korunmuştur.

Duloksetin 7 yaş altındaki hastalarda çalışılmamıştır.

Majör depresif bozukluğu olan 7 ila 17 yaş arasında 800 pediyatrik hastada iki adet randomize, çift-kör, paralel klinik çalışma gerçekleştirilmiştir (bkz. Bölüm 4.2). Bu iki çalışma altı aylık kontrollü uzatma tedavi döneminin takip ettiği 10 haftalık plasebo ve aktif (fluoksetin) kontrollü akut fazı içermektedir. Duloksetin (30-120 mg) de aktif kontrol kolu da (fluoksetin 20-40 mg) Revize Edilmiş Çocukluk Depresyon Değerlendirme Ölçeğindeki (Childhood Depression Rating Scale – Revised /CDRS-R) başlangıçtan bitişe kadar olan değişikliklere göre istatistiki olarak plasebodan ayrılmamıştır. Fluoksetinle tedavi edilenlerle kıyaslandığında duloksetin alan hastalarda advers reaksiyonlar nedeniyle, çoğunlukla bulantı nedeniyle, tedaviye devam etmeme daha fazla görülmüştür. 10 haftalık akut tedavi döneminde intihar davranışları bildirilmiştir (duloksetin 0/333 [%0], fluoksetin 2/225 [%0,9], plasebo 1/220 [%0,5]). Çalışmanın 36 haftalık

toplam süresi boyunca, ilk olarak duloksetin koluna randomize edilmiş 333 hastanın 6'sı ve ilk olarak fluoksetin koluna randomize edilmiş 225 hastanın 3'ü intihar davranışları yaşamıştır (maruziyete göre ayarlanmış insidans yılda hasta başına duloksetin için 0,039, fluoksetin için 0,026 olaydır). Ek olarak, plasebodan duloksetine geçirilen bir hasta duloksetin kullanımı esnasında intihar davranışı yaşamıştır.

Randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışma 7 ila 17 yaşlarındaki genel anksiyete bozukluğu olan 272 hastada yapılmıştır. Bu çalışma 18 haftalık uzatma tedavi döneminin takip ettiği 10 haftalık plasebo kontrollü akut fazı içermektedir. 30 mg'dan 60 mg'a yavaş doz yükselmesine izin vermek için esnek doz rejimi bu çalışmada kullanılmıştır. Tedavinin 10. haftasından sonra GAB için PARS şiddet skoruyla hesaplandığı gibi (2.7 noktalarının duloksetin ve plasebo arasındaki ortalama farkı [%95 CI 1,3-4,0]) duloksetinle tedavi GAB semptomlarında istatiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek iyileşme göstermiştir. Etkinin devamı değerlendirilmemiştir. 10 haftalık akut tedavi fazı süresince, duloksetin ve plasebo grupları arasındaki advers olaylar nedeniyle ilacın bırakılmasında istatiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. Akut fazdan sonra plasebodan duloksetine geçirilen iki hasta, uzatma dönemi süresince duloksetin kullanımı esnasında intihar davranışı yaşamıştır. Bu yaş grubunda toplam fayda/risk üzerinde bir sonuç tespit edilmemiştir. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.8).

Juvenil primer fibromiyalji sendromlu (JPFS) pediyatrik hastalarda duloksetin ile tedavi edilen grubun, primer etkililik ölçümü için plasebo grubundan ayrılmadığı tek bir çalışma yapılmıştır. Bu nedenle, bu pediyatrik hasta popülasyonunda etkililik kanıtı yoktur. Randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel duloksetin çalışması, JPFS'li 13 ila 18 yaşları arasındaki 184 ergende (ortalama yaş 15,53) yapılmıştır. Çalışma, hastaların 30 mg/60 mg duloksetine veya günlük plaseboya randomize edildiği 13 haftalık bir kör periyodu içermektedir. Duloksetin, Kısa Ağrı Envanteri (BPI) ortalama ağrı skorunun başlangıç noktası olan primer sonuç ölçüsü ile ölçülen, ağrıyı azaltmada etkililik göstermemiştir. En küçük kareler (LS), BPI ortalama ağrı skorundaki 13 haftalık bazda ortalama değişim, duloksetin 30/60 mg grubunda -1,62 iken plasebo grubunda -0,97 olmuştur (p = 0,052). Bu çalışmanın güvenlilik sonuçları, duloksetinin bilinen güvenlilik profili ile uyumludur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Duloksetin tek enantiyomer olarak uygulanır. Duloksetin konjugasyondan sonra büyük oranda oksidatif enzimlerle (CYP1A2 ve polimerik CTP2D6) metabolize olur. Duloksetinin farmakokinetiği kısmen cins, yaş, sigara içme durumu ve CYP2D6 metabolizasyonu durumuna bağlı olarak deneklerarası değişkenlik (genellikle %50-60) gösterir.

Emilim:

Duloksetin oral uygulamadan sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına (C_{maks}) doz alındıktan 6 saat sonra ulaşarak iyi emilir. Duloksetinin mutlak oral biyoyararlanımı %32-%80 (ortalama %50) arasındadır. Yiyecekler pik konsantrasyona ulaşıncaya kadar geçen süreyi 6 saatten 10 saate çıkarır ve emilim miktarını (yaklaşık %11) azaltır. Bu değişikliklerin klinik olarak anlamı yoktur.

Dağılım:
Duloksetin insanlarda plazma proteinlerine yaklaşık %96 oranında bağlanır. Duloksetin albumin ve alfa-1 asit glikoproteinlerine bağlanır. Protein bağlanması böbrek veya karaciğer yetmezliğinden etkilenmez.

Biyotransformasyon:
Duloksetin büyük oranda metabolize olur ve metabolitler başlıca idrarla atılır. Sitokrom P450-2D6 ve 1A2 iki majör metabolit olan 4-hidroksi duloksetinin glukuronid konjugatı ve 5-hidroksi 6-metoksi duloksetinin sülfat konjugatının oluşumunu katalize ederler. In vitro çalışmalara göre duloksetinin dolaşımdaki metabolitleri farmakolojik olarak inaktiftir. CYP2D6 yönünden zayıf metabolize eden hastalarda duloksetinin farmakokinetiği özel olarak araştırılmamıştır. Sınırlı veriler bu hastalarda duloksetin plazma düzeylerinin yüksek olduğu bilgisini vermektedir.

Eliminasyon:
Duloksetinin eliminasyon yarılanma ömrü 8-17 saat (yaklaşık 12 saat) arasıdır. Intravenöz doz sonrası duloksetinin plazma klerensi 22 L/sa – 46 L/sa (ort. 36 L/sa) arası değişmektedir. Oral dozdan sonra görünen plazma klerensi 33-261 L/sa (ort. 101 L/sa) arasında değişmektedir.

Doğrusallık /Doğrusal Olmayan Durum:
Veri bulunmamaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler
Cinsiyet:
Kadınlar ve erkekler arasındaki (kadınlarda plazma klerensi yaklaşık %50 daha düşük) farmakokinetik farklılıklar tespit edilmiştir. Klerens aralığındaki örtüşme nedeniyle cinsiyete bağlı farmakokinetik farklılıklar kadın hastalarda düşük doz önerilmesini gerektirmez.

Yaş:
Genç ve yaşlı kadınlarda (≥65 yaş) farmakokinetik farklılıklar tespit edilmiştir (EAA %25 daha yüksek ve yarı ömrü %25 daha uzun) ancak değişikliklerin boyutu doz ayarlamasını gerektirmemektedir. Genel bir tavsiye olarak yaşlıları tedavi ederken dikkatli olunmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Böbrek Yetmezliği:
Diyaliz uygulanan son dönem böbrek hastalığı (SDBH) hastalarının sağlıklı deneklere oranla duloksetin Cmaks ve EAA değerleri 2 katı yüksektir. Hafif veya orta derecedeki böbrek yetmezliği olan hastaların duloksetin farmakokinetik verileri sınırlıdır.

Karaciğer Yetmezliği:
Orta derece karaciğer hastalığı (Child Pugh Sınıf B) duloksetin farmakokinetiğini etkiler. Sağlıklı gönüllülerle karşılaştırıldığında orta derecede karaciğer hastalığı olan hastalarda duloksetinin görünür plazma klerensi %79 düşük, görünür terminal yarı ömrü 2,3 kat uzun ve EAA 3,7 kat yüksektir.

Duloksetinin ve metabolitlerinin farmakokinetiği hafif veya şiddetli karaciğer yetmezliği olan hastalarda araştırılmamıştır.

Emziren anneler:
En az 12 hafta post-partum (loğusa) olan 6 hastada duloksetinin dağılımı incelenmiştir. Duloksetin anne sütünde tespit edilmiştir ve anne sütündeki kararlı-durum konsantrasyonları plazmadakinin dörtte biri kadardır. Günde 2 kez 40 mg dozda verildiğinde anne sütündeki duloksetin miktarı yaklaşık 7 mikrogram/gün dür. Laktasyon duloksetin farmakokinetiğini etkilememektedir.

Pediyatrik popülasyon:
Majör depresif bozukluğu olan 7 ila 17 yaşları arasındaki pediyatrik hastalarda günde bir defa oral olarak uygulanan 20 ila 120 mg doz rejimi sonrasında 3 çalışmanın verilerine dayalı popülasyon modelleme analizi kullanılarak duloksetinin farmakokinetik profili karakterize edilmiştir. Model pediyatrik hastalarda duloksetinin kararlı durum plazma konsantrasyonunun çoğunlukla yetişkin hastalarda gözlenen konsantrasyon aralığında olacağını öngörmüştür.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri
Yapılan bir dizi standart test sonucu duloksetinin genotoksik olmadığı ve sıçanlarda da karsinojenik olmadığı bulunmuştur.

Karsinojenik Etki:
Sıçanlarda yapılan karsinojenik çalışmada diğer histopatolojik değişikliklerin yokluğunda karaciğerde çoklu çekirdekli hücreler görülmüştür. Altta yatan mekanizma ve klinik ilişkisi bilinmemektedir. 2 yıl boyunca duloksetin uygulanan dişi farelerde yalnız yüksek dozda (144 mg/kg/gün) hepatoselüler adenomaların ve karsinomaların insidansında artış meydana gelmiştir, fakat bunlar hepatik mikrozomal enzim indüksiyonuna sekonder olarak değerlendirilmiştir. Fare verilerinin insanla ilişkisi bilinmemektedir.

Fertilite Üzerindeki Etkisi:
Çiftleşmeden önce ve çiftleşme sırasında ve erken gebelikte duloksetin (45 mg/kg/gün) uygulanan dişi sıçanlarda maternal yiyecek alımında ve vücüt ağırlığında düşme, östrus siklusu bozulması, canlı doğum indisinin ve döl sağkalımının azalması ve sistemik maruziyet düzeylerinde döl büyüme geriliğinin daha çok maksimum klinik maruziyette (EAA) olduğu tahmin edilmektedir. Tavşanlarda yapılan embriyotoksisite çalışmasında maksimum klinik maruziyetin (EAA) altında olan sistemik maruziyet düzeylerinde yüksek insidansta kardiyovasküler ve iskelet malformasyonları gözlenmiştir. Duloksetinin değişik tuzlarının yüksek dozlarında yapılan diğer çalışmada malformasyonlar gözlenmemiştir. Sıçanlarda yapılan prenatal/postnatal toksisite çalışmalarında duloksetin yavrularda maksimum klinik maruziyet (EAA) altında advers davranışsal etkileri indüklemiştir.

Genç sıçanlarda 45 mg/kg/gün kullanılarak yapılan çalışmalarda, nörodavranış ile birlikte vücut ağırlığı ve yemek tüketiminde belirgin azalma, hepatik enzim indüksiyonu ve hepatoselüler vaküolasyon üzerinde geçici etkiler görülmüştür. Genç sıçanlarda duloksetinin genel toksisite profili erişkin sıçanlardaki ile benzerdir. Advers etki görülmeme limiti 20 mg/kg/gün'dür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi
Pellet bileşimi:
Şeker pelleti
Polisorbat-80
Krospovidon
Hipromelloz 6 CPS
Talk
Hipromelloz asetat süksinat
Trietil sitrat

Kapsül bileşimi:
Sarı demir oksit
İndigo karmin
Titanyum dioksit
Jelatin (sığır kaynaklı)

6.2. Geçimsizlikler
Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü
36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
28 ve 56 kapsül içeren, PVC/PE/PVDC/Al folyo blister ile ambalajlanmıştır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler
Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller 'Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği' ve 'Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği'ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Santa Farma İlaç San. A.Ş.
Okmeydanı, Boruçiçeği Sok. No: 16
34382 Şişli- İSTANBUL
Tel: (+90 212) 220 64 00
Faks: (+90 212) 222 57 59

8. RUHSAT NUMARASI
255/44

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 26.12.2013
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

--